

AUS DER PSYCHIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. J. E. STAEHELIN)
und
AUS DEM PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BASEL (Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. SCHEIDEGGER

Genuine Epilepsie mit größeren Encephalomalacien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

DIETRICH PREISWERK

von Basel

ZÜRICH 1948

Druck: ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI A.-G.

AUS DER PSYCHIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. J. E. STAEHELIN)

und

AUS DEM PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BASEL (Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. SCHEIDEGGER

Genuine Epilepsie mit größeren Encephalomalacien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

DIETRICH PREISWERK

von Basel

ZÜRICH 1948

Druck: ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI A.-G.

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. A. WERTHEMANN

Tag der Promotion: 19. Dezember 1947.



Sonderdruck aus
„Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie“
Band LXII

Genuine Epilepsie mit größeren Encephalomalacien.

Von D. PREISWERK.

Die Epilepsie ist eine Krankheit, deren Ätiologie und Pathogenese noch ungeklärt ist. Es ist heute noch nicht möglich die Krankheit pathologisch-anatomisch zu erfassen. Die zahlreichen klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen Arbeiten, die sich in den letzten Jahrzehnten mit dem Epilepsieproblem befaßt haben, brachten keine weitere Klärung. Trotzdem verdanken wir den Untersuchungen über den Kramp fzustand einige wichtige Erkenntnisse. So steht es heute fest, daß funktionelle Kreislaufstörungen im epileptischen Anfall maßgebend sind. Schon die alte Beobachtung, daß im Gesicht des Epileptikers unmittelbar vor dem Anfall eine seltsame Blässe erscheint, die sich im Anfall plötzlich in eine starke Zyanose verwandelt, läßt an eine Zirkulationsstörung denken. Später wurde auch bei Operationen an der bloßgelegten Gehirnoberfläche festgestellt, wie in der präparoxysmalen Phase die Arterien sich kontrahieren. Es stellt sich eine Anämie ein bei Abnahme des Gehirnvolumens und Sinken des Liquordruckes. Während des Krampfes kommt es zur venösen Stase bei Zunahme des Gehirnvolumens und Steigen des Liquordruckes. Die Gefäßspasmen sind auch im Augenhintergrund krampfender Epileptiker direkt zu sehen. Bekannt sind bei jugendlichen Epileptikern die kleinen Nekrosen im Myokard bei vollständig unveränderten Kranzgefäßen. Diese Befunde wurden mit den längst bekannten anginösen Aurasymptomen in Zusammenhang gebracht.

Die Hirnpathologen, die sich mit dem Epilepsieproblem abgeben, sind immer wieder erstaunt, wie gering und wie wenig konstant die Veränderungen im Zentralnervensystem sind bei einer Krankheit, die mit so schweren klinischen Erscheinungen einhergeht. Was der Histopathologe am Epileptikergehirn finden kann, sind abgesehen von den durch das Aufschlagen des Schädels im Anfall entstandenen Kontusionen an der Hirnoberfläche vor allem Schädigungen und Veränderungen durch die Krämpfe. So finden sich relativ häufig Reaktionen wie die Ammonshornsklerose, die Läppchen-

sklerose am Kleinhirn, die Chaslin'sche Randsklerose der Großhirnrinde und degenerative Erscheinungen besonders der Ganglienzellen im Nucleus dentatus und in der untern Olive. Die sklerotischen Veränderungen sind Endzustände von akuten degenerativen Prozessen an den Ganglienzellen infolge von Krampfungständen, wie man sie vor allem beim Status epilepticus finden kann. Es handelt sich dabei um unvollständige Nekrosen, sogenannte Erbleichungen mit charakteristischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Reaktionen, wie man sie nicht nur bei genuiner und symptomatischer Epilepsie, sondern auch bei Krämpfen anderer Genese wie z. B. bei der Eklampsie, bei Pertussis und im experimentellen Kardiazolkampf findet. Man beschrieb dieselben Veränderungen aber auch bei Zirkulationsstörungen ohne Krämpfe, bei Embolien, Arteriosklerose, progressiver Paralyse, und endlich sah man dieselben Ganglienzellerkrankungen bei allgemeiner Hypoxämie, bei schweren sekundären Anämien, im Unterdruckexperiment usw.

Damit konnte der pathologische Anatom die bekannten Hirnveränderungen auf Zirkulationsstörungen zurückführen, und es blieb nichts mehr übrig, was mit einiger Überzeugung auf einen epileptischen Hirnprozeß hätte schließen lassen. Deshalb kann man auch heute noch daran festhalten, daß es keine Anatomie der Epilepsie gibt, sondern nur eine solche des epileptischen Krampfanfalles.

So sicher man heute weiß, daß Zirkulationsstörungen eine wichtige Rolle im epileptischen Anfall spielen, so ungewiß ist man noch über ihre Bedeutung. Sind sie notwendig zur Auslösung eines Anfalles, oder sind sie nur eine Begleiterscheinung? Kommen sie bei jedem Anfall vor, oder nur unter bestimmten Bedingungen und unter welchen? Das alles kann man nicht sicher beantworten, ebensowenig ob hier ein Spasmus oder eine Stase zur Nekrose führt.

Deshalb scheint es wichtig, alle Befunde, die auf Zirkulationsstörungen im weitesten Sinne hinweisen, zu beachten. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich eine schwere Durchblutungsstörung im Gehirn bei einer Epilepsie feststellen in einer für diese Krankheit ganz ungewöhnlichen Form und Ausbreitung.

Eigene Beobachtung.

I. Krankengeschichte:

H. Lina, 70 Jahre alte Frau. Ihr Vater hat zeitweise stark getrunken, sei oft tagelang von zu Hause fortgelaufen und habe dann laut geschrien. Die einzige Schwester der Pat. hatte ein Endotheliom, das aber keine Anfälle verursachte; sie war senil-dement. Eine der beiden Töchter leidet seit ihrem 16. Lebensjahr an epileptischen Anfällen. Sonst ist kein Fall von Epilepsie in der sehr zahlreichen Verwandtschaft bekannt.

Pat. war eine schlechte Schülerin. Mit 16 Jahren bekam sie ihren ersten Anfall. Mit 20 Jahren heiratete sie und gebar im Abstand von zwei Jahren zwei Kinder. Während der Schwangerschaft und im Wochenbett blieb die Anfallsfrequenz unverändert. Pat. sei damals gutmütig und kindlich gewesen, sie habe weder die Haushaltung noch die Kinderpflege allein besorgen können. In der Stadt habe sie sich nie orientieren können. Nur Wege, die sie schon in ihrer Jugend gegangen sei, habe sie finden können. Die Anfälle waren in den ersten 20 Jahren der Ehe recht häufig, 3 und mehr Anfälle pro Woche, gelegentlich mehrere am selben Tag. Später hatte sie nur noch alle 2 bis 4 Wochen einen Anfall, dafür sei sie zunehmend egoistisch, eigensinnig und reizbar, ihren Kindern gegenüber lieblos geworden. Seit etwa 15 Jahren machten sich Zeichen einer Herzinsuffizienz bemerkbar. Pat. hat seit mindestens 25 Jahren, wahrscheinlich aber schon viel länger, dauernd Brom zu sich genommen, in den letzten Jahren etwa Luminal und Belladanal.

Ein halbes Jahr vor Klinikeintritt (Psychiatrische Universitätsklinik Basel, Prof. J. E. Staehelin) im Alter von 68 Jahren, wurden die Anfälle wieder häufiger, sie traten wieder alle 1—2 Wochen auf. Ein Vierteljahr vor Eintritt erhielt Pat. zum erstenmal Hydantal „Sandoz“ in der üblichen Dosierung von 3 Tabletten p. d. (= 0,3 g Hydantoin). Als nach anderthalb Monaten keine Anfälle mehr auftraten, wurde nur mehr die halbe Dosis verabreicht. In dieser Zeit trat eine rapid zunehmende Demenz auf, und nach einer anfallsfreien Zeit von ca. $\frac{1}{4}$ Jahr traten noch einmal zwei schwere Anfälle auf, gefolgt von langer Bewußtseinstörung und motorischer Unruhe. Pat., die schon über 50 Jahren an ihrer Epilepsie litt und nie längere Zeit in Spital- oder Anstaltspflege sein mußte, war nun so dement, daß Spitalpflege unerläßlich wurde. Sie trat am 16. Juni 1946 in die psychiatrische Klinik Friedmatt ein.

Status präsens: 164 cm große und 56 kg schwere Frau mit schlaffem, ausdruckslosem Gesicht. Der Blick geht traumhaft ins Leere. Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz und Cornealreflex vorhanden und beidseits gleich. Kleine Struma nodosa. Über den Lungen Zeichen von Emphysem. Herz ausk. und perk. o. B. Puls regelmäßig. Blutdruck 160/80. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Bizeps-, Patellar- und Achillessehnenreflexe mittelstark beidseits. Babinski links. Sprache langsam, hässitierend und undeutlich. Bewegungen langsam. Gang unsicher und ataktisch.

Blutsenkungsreaktion: 3/11.

Urinbefund: Spuren von Eiweiß, kein Zucker, Sediment: o. B.

Wassermannsche Reaktion im Blut und im Liquor negativ.

Liquorpunktion: Druck 6 cm, $\frac{4}{3}$ Zellen, Eiweiß $\frac{1}{4}\%$, Zucker 59 mg %, Chloride 725 mg %, Reaktion nach Pandey, Nonne und Weichbrod: negativ. Normomastix- und Goldsolkurve normal.

Pat. ist zeitlich, örtlich und in bezug auf ihre Person nicht orientiert, sie zeigt stark verlangsamte Wahrnehmung, ist sehr gedankenarm und daher suggestibel, sie perseveriert sehr stark. Auf alle ihr gestellten Fragen antwortet Pat. zunächst nur mit „Nummer 100“. Sticht man sie mit einer Nadel, sagt sie auch: „Nummer 100“. Aufgefordert „Basel“ zu schreiben, kritzelt sie ein R auf die Wandtafel und bezeichnet dann verschiedene Gegenstände, die man ihr zeigt mit „Basel“. Plötzlich erfolgt spontan eine vernünftige Antwort auf irgendeine Frage, die man ihr vor einigen Minuten gestellt hat. Beim Essen versucht sie den Brei mit dem Löffelstiel und mit den Händen zum Munde zu führen.

Pat. erhält weiterhin Hydantoinpräparate, 3 Tabletten Antisacer comp., „Wander“ täglich während $3\frac{1}{2}$ Monaten. (1 Tablette Antisacer comp. enthält Natr. diphenylhydant. 0,1 Atropini sulf. 0,00025, Coff. citr. 0,0125, Phenobarbit. 0,025, Kalii bromati 0,4). Pat. erhielt während des Klinikaufenthaltes total 30 g Hydantoin. Dazu kommen noch die 18 g, die Pat. vor dem Spitaleintritt zu sich genommen hat.

Der Zustand der Pat. besserte sich nicht mehr. Sie blieb desorientiert. Bald konnte sie nicht mehr gehen ohne fremde Hilfe. Es trat auch auf der rechten Seite ein Ba-

binski auf. Das Körpergewicht, das beim Eintritt 56 kg betragen hatte, sank nach vier Monaten auf 47 kg. Pat. wurde unrein, schlief in den letzten Wochen sehr wenig, jammerte oft stundenlang vor sich hin in der Nacht. Barbitursäurehypnotika und Chloral hatten nur noch ungenügende Wirkung. In der Klinik wurden keine Anfälle mehr beobachtet. Zuerst war man geneigt, den Zustand der Pat. für einen epileptischen Dämmerzustand anzusehen, da er sich scheinbar plötzlich im Anschluß an einen schweren Anfall entwickelt hatte. Als sich der Zustand aber über Monate hinstreckte und sich langsam verschlechterte, Pat. unrein und motorisch unruhig wurde, erkannte man eine schwere progrediente Demenz mit den charakteristischen Zeichen einer epileptischen Wesensveränderung. Nach 5 Monaten Aufenthalt starb Pat. am 19. November 1946 unter den klinischen Zeichen einer Bronchopneumonie.

II. Autoptischer Befund:

Die 4½ Stunden nach dem Tode vorgenommene Autopsie (S. N. 1249/46) ergab (Protokoll auszugsweise):

Leiche einer kleinen, alten Frau. Mehrere borkig belegte Ulzerationen auf der linken Glutäalgegend, auf den Oberschenkel übergreifend. Herz größer als Leichenfaust, linker Ventrikel kontrahiert, Kranzgefäße weit, Innenfläche leicht gelb gefleckt, Endokard überall zart. Wand des linken Ventrikels sehr kräftig, Herzfleisch bräunlich, feucht und fleckenlos. Beide Oberlappen und der Mittellappen der Lunge reichlich lufthaltig mit trockener, graugelblicher Schnittfläche und mittlerem Blutgehalt. Beide Unterlappen weniger lufthaltig, schwer, mit erhöhtem Blutgehalt, dunkelroter Schnittfläche mit zahlreichen hämorrhagischen etwas hervorstehenden Herdchen. Bronchien-schleimhaut leicht gerötet. Verkalkter Hiluslymphknoten rechts. Links Pleurahöhle obliteriert. Tonsillen mittelgroß mit Pfröpfen. Brustaorta mit reichlich gelben Flecken, Polsterbildungen und einzelnen Geschwüren. Schilddrüse vergrößert mit einem großen teils zystisch erweichten Knoten. Zentrale Verkalkung eines linken bronchialen Lymphknotens. Milz sehr groß (290 g) mit dunkelroter, gelockerter Schnittfläche, auf der die Follikel deutlich hervortreten, Pulpa abstreichbar. Mittelgroße Leber mit bräunlicher Schnittfläche. Erdiger, höckeriger, schwarzer Gallenstein. Nebennieren klein. Nieren etwas verkleinert, zarte, leicht abziehbare Kapsel, auf Schnitt Parenchym verschmälert, Rinden-Markgrenze scharf, Nierenbecken zart. Blase ziemlich weit. Uterus klein mit breitbasig aufsitzendem Polyp im Endometrium. Tuben schlank. Ovarien klein und derb. Appendix fehlt. Gesamte Darmschleimhaut zart. Magenschleimhaut mit Schleim bedeckt, ziemlich starke Faltenbildung, einige Blutungen im Fundus. Bauchaorta nach unten zunehmend mit Polstern und einigen Geschwüren bedeckt. Schädeldach symmetrisch, ziemlich dick, Diploeentwicklung mäßig. Dura mit Schädeldach verwachsen. Über der rechten Hemisphäre, vor allem im Stirnteil, findet man ziemlich nahe von der Sagittalnaht gelegene, fünffrankenstückgroße, blutige Auflagerungen auf der Innenfläche der Dura. Die venösen Blutleiter enthalten flüssiges Blut. Hypophyse mittelgroß. Basale Hirngefäße zart mit nur ganz wenigen gelben Flecken. Weiche Hirnhäute mäßig bluthaltig und leicht getrübt.

Gehirn: Das Großhirn zeigt auf der linken Seite im Parietal- und im Temporal-lappen eine Verfärbung mit narbigen Einziehungen. Es läßt sich hier eine Encephalomalacie finden, welche auch die Rinde auf große Gebiete zerstört und bis an den Ventrikel heranreicht. Es handelt sich dabei um infarktartige Nekrosen im Okzipital- und im Parietalhirn. Im Großhirnmark sind multiple Erweichungsherde vorhanden. Im Frontalhirn der rechten Seite sind Infarktbezirke vorhanden mit beginnender zystischer Degeneration. Die rechte Großhirnhemisphäre zeigt im Marklager wieder kleine Erweichungsherde, keine größeren, infarktartigen Bezirke. Das Ammonshorn fühlt sich links etwas fester an, es ist im ganzen eher klein. Die Stammganglien sind klein. Das Kleinhirn ist mittelhart. Mit bloßem Auge sind sklerotische oder atrophische Bezirke nicht feststellbar. Die Ventrikel sind weit.

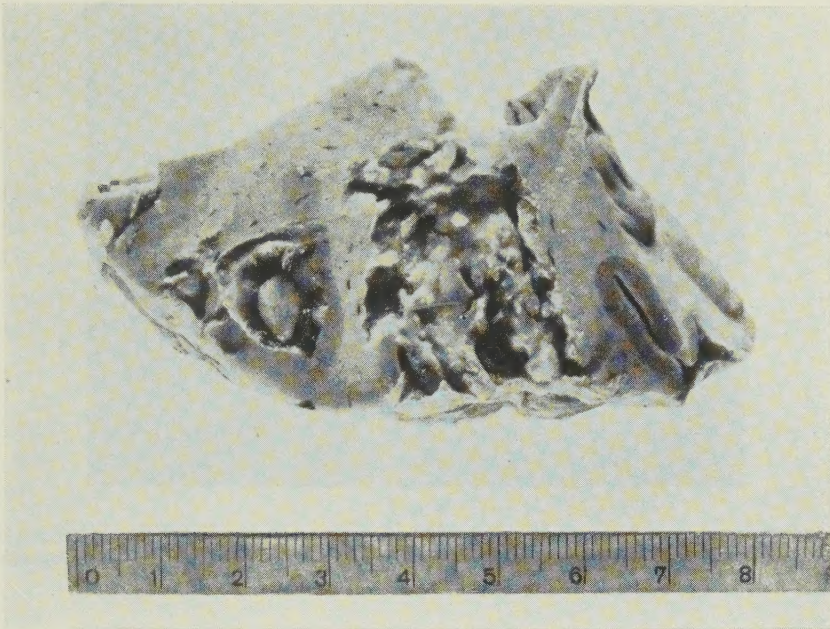


Abb. 1.

Große infarktartige teilweise in zystischer Umwandlung begriffene Encephalomalacie.
Lupenvergrößerung.

Histologische Untersuchung:

Im Bereich des Parietalhirns finden sich Encephalomalacien, die größere, sektorenförmige Gebiete einnehmen (Abb. 1). Sie sind deutlich demarkiert, zeigen in den Randzonen eine enorme Zellvermehrung mit Ansammlung von Abraumzellen, insbesondere von Fettkörnchenzellen, und eine starke Gliaproliferation (Abb. 2 u. 3). Um die Gefäße in der Umgebung der Erweichung liegt eine deutliche symptomatische Entzündung vor. Die Gefäße werden vielfach von einem Wall von Entzündungszellen umgeben. Die Encephalomalacien sind als verschieden alt zu bezeichnen, teilweise sind Narbenbildungen, d. h. Restzustände nach Encephalomalacien vorhanden, wobei die Erweichung zystisch umgeändert ist und von einem feinen filigranartigen Netz von Gefäßen noch durchzogen wird. Es ist folglich die Erweichung nicht dermaßen intensiv gewesen, daß dabei auch sämtliche Stützsubstanzen zerstört worden sind. Um solche Herde herum ist die gliöse Wucherung keine sehr intensive, auch die symptomatische Entzündung um solche Zysten herum ist nicht sehr hochgradig. Andere der infarktartigen Herde sind frischer und entsprechen mehr dem sogenannten 2. Stadium nach Spatz. Im Gebiet der Erweichung sind noch viele Fettkörnchenzellen zu finden. In derartigen frischeren Gebieten mit noch deutlicher Resorption und Organisation ist die symptomatische Entzündung eine bedeutend intensivere. Teilweise sind feine Blutungen vorhanden, mehrfach ist etwas Hämosiderinpigment gespeichert, besonders in den Randpartien der infarzierten Bezirke. Die symptomatische Entzündung geht auch auf die Leptomeninx über und ist hier zum Teil eine recht starke. Der Kortex wird teilweise etwas narbig eingezogen infolge der Erweichung in der Tiefe. Bei Lipoidfärbung ist eine sehr starke Ausbildung von Fettkörnchenzellen im Gebiete dieser Encephalomalacien vorhanden. Stellenweise kann man zeigen, wie Neutralfette in Gefäßwandzellen eingelagert sind. Dieser Prozeß ist gleichfalls nur umschrieben, ausgesprochen

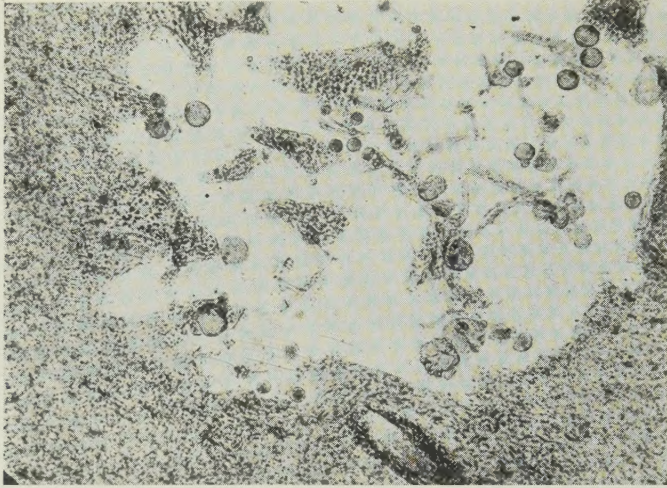


Abb. 2.

Demarkationszone eines größeren encephalomalacischen Herdes mit leichter symptomatischer Entzündung in der Umgebung. Nißl-Färbung. Vergrößerung 1:65.

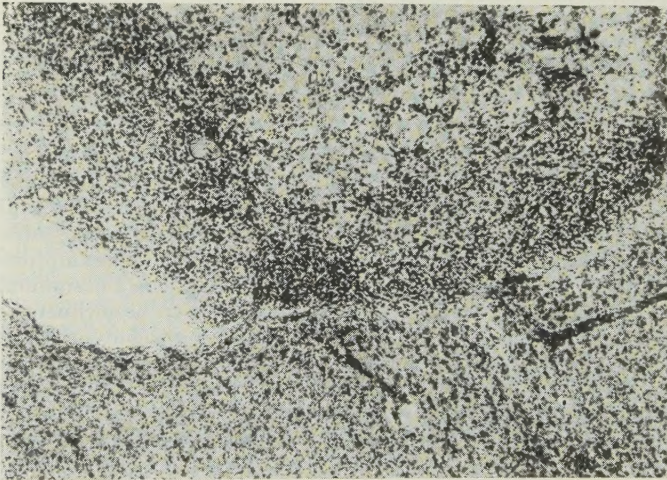


Abb. 3.

Leichtere Zystenbildung im Anschluß an Encephalomalacie. Abraumreaktion in der Umgebung und leichte symptomatische Entzündung. Nißl-Färbung. Vergrößerung 1:65.

fleckförmig. Die Gefäße zeigen meistens einen ziemlich weiten perivaskulären Raum. Teilweise liegt eine Gefäßhyalinose vor. In solchen Gefäßen ist der Aufbau ein gleichmäßiger und homogener, zudem ist die Wand verbreitert. Es lassen sich hier auch keine elastischen Lamellen darstellen. An mehreren Stellen des Kortex im Frontal-, Parietal- und Okzipitalhirn kommen gleichfalls Zellerichtungen vor (Abb. 4 u. 5). Größere Gebiete

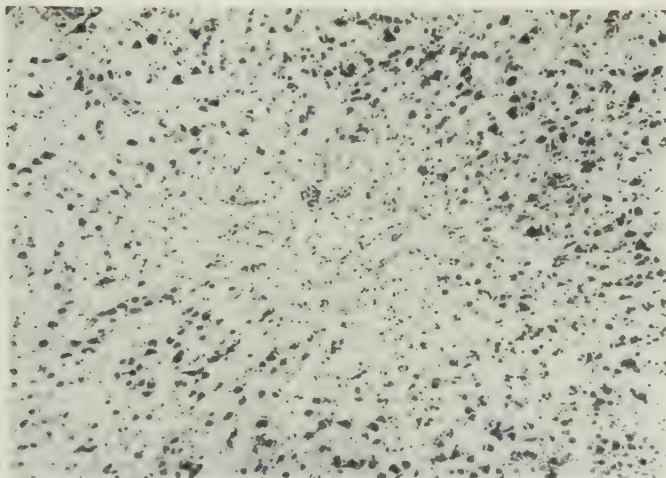


Abb. 4.

Erweichungsherd im Kortex. Umschriebener vollkommener Schwund der Ganglienzellen.
Nißl-Färbung. Vergrößerung 1:120.

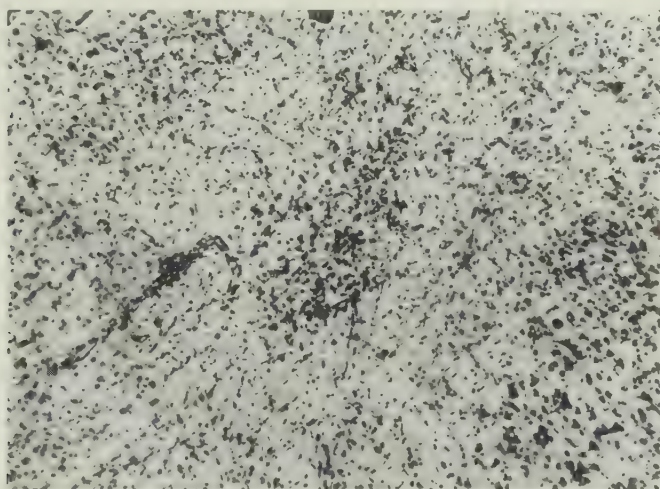


Abb. 5.

Kortex mit kleiner, zirkulatorisch bedingter Gliaproliferation. Leichte Abraumreaktionen
in diesem Bezirk. Nißl-Färbung. Vergrößerung 1:120.

sind frei von Ganglienzellen. An solchen Stellen sind umgeänderte glöse Elemente vorhanden und wenige Fettkörnchenzellen. Im Markscheidenpräparat sind eigentliche größere Ausfälle nur gerade in den Infarktgebieten vorhanden, nicht aber im Bereich des übrigen Gewebes, wo der Markscheidenaufbau noch absolut intakt ist. Das Ammons-horn zeigt deutliche, wenn auch nicht sehr starke Ausfälle. In größeren Gebieten

kommt es zu einer umschriebenen gliösen Proliferation. Im Sommer'schen Sektor liegt eine Sklerose vor. Dieses Gebiet ist dicht von gliösen Zellen durchsetzt. Um die Gefäße herum ist die Zellvermehrung besonders ausgeprägt. Auch die ependyinnahen Gebiete zeigen eine Häufung gliöser Zellformen. Im Kortex sind frischere Ganglienzellausfälle zu finden, bei teilweiser Homogenisierung der Elemente. Es sind im Kortex nicht selten größere und kleinere, zum Teil frische Erweichungsherde vorhanden neben größeren, sogenannten Lichtungsherden. Die Leptomeninx ist leicht verbreitert.

Kleinhirn: Die Ausbildung des Kortex ist eine unterschiedliche, es kommen z. T. leicht atrophische Läppchenbezirke vor, die jedoch nirgends ausgeprägt sind. In diesem Bereich läßt sich eine Verschmälerung besonders der Körnerschicht feststellen bei allgemeiner Verschmälerung der Rinde. Es ist auffallend, wie teils eine diffuse Verarmung an Zellen in der Körnerschicht besteht. Der Nucleus dentatus und das Mark des Kleinhirns sind intakt, die Gefäße z. T. leicht hyalin umgeändert.

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautet: Genuine Epilepsie: Multiple Encephalomalacien der linken Großhirnhemisphäre mit infarktartigen Erweichungsherden des Okzipital-, Frontal- und Parietallappens. Multiple kleine Encephalomalacien im Centrum semiovale. Kleine Erbleichungsherde des Kortex. Ödem des Gehirngewebes. Hydrozephalus internus. Auf das Stirnhirn beschränkte, nicht mehr frische Pachymeningitis hämorrhagica interna.

Leichte Hypertrophie der linken Herzkammerwand. Braune Entartung des Myokardes. Sklerose der Mitralklappe. Leichte Sklerose der Kranzgefäße (weite Form). Hämorrhagische Herdpneumonien. Mäßige, nach unten zunehmende Arteriosklerose der Aorta. Vollständige Obliteration der rechten Pleurahöhle. Pigmentstein der Gallenblase.

Histologisch handelt es sich hier um die Zeichen der Epilepsie, d. h. um Reaktionen, die auf epileptische Krampfstände hinweisen mit Ammonshornsklerose und nicht sehr schwerer Läppchensklerose des Kleinhirns.

Das Bild wird kompliziert durch infarktartige Prozesse, welche sich im Großhirn finden und zu großen Encephalomalacien Anlaß gegeben haben. Diese Infarktbildungen sind teilweise als alt zu bezeichnen, sie zeigen das sogenannte 3. Stadium nach *Spatz* mit Narbenbildung. Teilweise besteht wieder mehr das sogenannte 2. Stadium mit Organisationen und Reparationen. Das Bild dieser umschriebenen Infarzierungen ist ungewöhnlich. Ein schwerer Gefäßprozeß im Gehirn ist nicht vorhanden. Es handelt sich um umschriebene infarktartige Erweichungen, die zu vollkommener Zerstörung von Kortex und Marklager geführt haben. Schwierig ist hier die Deutung der Entstehung solcher Encephalomalacien. Es finden sich wohl Hyalinosen an Gefäßen, die aber nicht schwer sind und nichts Ungewöhnliches darstellen in bezug auf das Lebensalter der Pat. Zudem stellt die Hyalinose einen Erkrankungsprozeß der Gehirngefäße dar, welcher mehr Anlaß gibt

zur Entstehung einer Apoplexie. Neben den größeren Erweichungen kommen hier auch kleine umschriebene Ausfälle der Ganglienzellen in der Rinde vor, sogenannte Rindenerbleichungen. Während wir es bei der Hyalinose zu tun haben mit einer Erkrankung der Gefäße, speziell der Gefäßwandung, bei noch intaktem neuralem Gewebe, liegt hier eine schwere Schädigung der neuralen Substanz vor, die an mehreren Orten, vor allem im Kortex, nachzuweisen ist. Die kleinen Ausfallsherde im Kortex entsprechen solchen, die bei längerdauernder Anoxämie infolge mangelnder Durchblutung entstehen. Die großen infarktartigen Herde stellen wohl gleichfalls das Resultat einer Durchblutungsstörung dar, wobei aber auszusagen ist, daß ein wesentliches Substrat in morphologischer Hinsicht am Gefäß nicht gefunden werden kann. Es muß also hier auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß auf Grund eines längerdauernden Gefäßkrampfes eine Encephalomalacie sich entwickelt hat, wobei möglicherweise der epileptische Krampfstand ein mehr oder weniger stark geschädigtes Gefäß so betroffen hat, daß eine solche größere Infarktbildung zustande kam.

Unter den vielen histopathologischen Befunden des Zentralnervensystems, die man als charakteristisch für Epilepsie beschrieben hat, sind vor allem zu erwähnen die Ammonshornsklerose, die Läppchensklerose des Kleinhirns und die Chaslin'sche Randsklerose im Kortex. Wie schon die Namen sagen, sind alles sklerotische Prozesse, d. h. Narbenzustände, denen ein akutes Stadium der Ganglienzelldegeneration vorausgehen muß. Die Frage nach der Pathogenese dieser sklerotischen Hirnveränderungen setzte schon mit ihrer ersten Beschreibung ein, überwand aber erst mit den Untersuchungen *Spielmeyers* das spekulative Stadium. *Spielmeyer* gelang es, die schon alte Ansicht der vasaalen Genese am Beispiel der Ammonshornsklerose einigermaßen zu begründen. Er konnte feststellen, daß die charakteristischen Ausfälle im Ammonshorn, die immer die gleichen Abschnitte, nämlich den Sommer'schen Sektor und das Endblatt im Hilus der Fascia dentata betreffen, nicht nur bei der Epilepsie zu finden sind, sondern auch bei ganz andern, mit Krämpfen einhergehenden Krankheiten, so auch bei der familiären Chorea, der Idiotie, der progressiven Paralyse und der Pertussis. Er fand außerdem dieselben Veränderungen auch bei eindeutig vaskulären Krankheiten wie bei der tuberkulösen Meningitis, bei luischen und arteriosklerotischen Gefäßprozessen. Hingegen wurde die Ammonshornsklerose immer vermißt in denjenigen Fällen von Epilepsie, die nur Absenzen und Dämmerzustände, aber keine großen Anfälle zeigten. Daraus schloß *Spielmeyer*, daß funktionelle Kreislaufstörungen, vor allem Angiospasmen als Ursache dieser Veränderungen anzusehen seien.

Analoge Untersuchungen führten *Spielmeyer* dazu, auch für die Läppchensklerose des Kleinhirns angiospastische Zustände verantwortlich zu

machen. Die ältere Theorie der systematischen Vulnerabilität der Purkinjezellen im Sinne der Pathoklise von *Vogt* ließ er fallen, als er sah, daß die Nekrobiosen sich bisweilen auch in die benachbarten Körner- und Molekularschicht erstreckte, und da das von ihm beschriebene Gliastrauwerk auch bei Thrombosen und Embolien zu finden war.

Schließlich hat *Scholz* die vaskuläre Genese der Chaslin'schen Randsklerose nachgewiesen. Er fand in der Rinde von im Status epilepticus Verstorbenen frische Ganglienzelldegenerationen, teils disseminiert, teils in deutlich gefäßabhängiger, herdförmiger oder pseudolaminärer Anordnung. Die Ganglienzellen zeigten die ischämische oder die homogenisierende Zellerkrankung, wie sie als pathognomonische Veränderung für Zirkulationsstörungen beschrieben wurde. Gleichartige Veränderungen und mit derselben Lokalisation im Kortex wurden in den letzten Jahren bei einer großen Zahl verschiedener Krankheiten beschrieben und auch experimentell gefunden. Zu solchen Veränderungen kann es bei allen möglichen Kreislaufstörungen kommen, bei Arteriosklerose, bei Embolien, bei Spättodesfällen nach Erhängen und Erdrosseln, nach vorübergehendem Herzstillstand, bei angeborenen Herzfehlern, Eklampsie, Urämie, Narkosetodesfällen, bei verschiedenen Vergiftungen durch Kohlenoxyd, Morphinderivate und Insulin, oder auch bei Kardiazolkrämpfen, bei der *Commotio cerebri*, starker Anämie, oder im Unterdruckexperiment usw.

Außerdem weisen auf die schweren Zirkulationsstörungen bei der Epilepsie die schon erwähnten klinischen und anatomischen Befunde, so die vasomotorischen Erscheinungen der Gesichtshaut, die angiospastischen Veränderungen am Augenhintergrund und die Beobachtungen am freigelegten Gehirn des krampfenden Epileptikers. Allerdings stimmen nicht alle Forscher mit *Foerster* überein, der immer denselben Befund erhob: eine präparoxysmale Vasokonstriktion, Anämie und Volumenabnahme des Gehirns, die beim Einsetzen der Krämpfe durch eine starke Vasodilatation und Volumenzunahme abgelöst wird. *Jacobi* sah die präparoxysmale Anämie nur bei vorausgehender Hyperventilation, sonst aber regelmäßig eine Hyperämie, und *Penfield* beschrieb ein Stillestehn der Pulsation in den Gefäßen der Pia während des Anfalles.

1920 berichteten *Gruber* und *Lanz* über eine Beobachtung bei einem 29jährigen Epileptiker, der vier Tage vor dem Tode Zeichen einer Angina pectoris aufwies. Der Tod erfolgte im Status epilepticus. Bei der Sektion fand sich eine ischämische Herzmuskelnekrose der Kammerscheidewand bei vollständig zarten und durchgängigen Koronargefäßen.

Auf diese Beschreibung griff *Neubürger* zurück, der bei jugendlichen Epileptikern das Myokard systematisch untersucht hat. Bei 34 Epileptikern fand er 14mal Myokardveränderungen bei tadellosen Kranzgefäßen.

Neuere Untersuchungen stammen von *Scholz* und seinen Mitarbeitern. Er arbeitete mit einer neuen Färbemethode, die es erlaubt, die Blutkörperchen im histologischen Schnitt des Zentralnervensystems darzustellen und dadurch Aufschluß zu erhalten über die Durchblutungsverhältnisse. Mit diesem Verfahren heben sich lokale Hyperämien und Anämien deutlich ab. *Scholz* untersuchte das Gehirn von Katzen aus verschiedenen Stadien des mit Kardiazol künstlich erzeugten Krampfes. Damit erhielt er für den Kardiazolkrampf ein Bild von den Kreislaufverhältnissen im Gehirn. Experimente mit künstlich erzeugten Embolien, mit Strangulationen, mit Histamin- und Insulinschock wurden als Vergleich zugezogen, sowie Gehirne von im Status verstorbenen Epileptikern. Alle Untersuchungen ergaben übereinstimmende Resultate: In der präparoxysmalen Phase fand sich eine allgemeine Oligämie, z. T. eine Anämie des Hirnparenchyms bei zum Teil gut gefüllten Gefäßen der Pia mater. Im Verlauf der tonischen Phase treten hyperämische Zonen auf, die sich in der klonischen Phase immer mehr ausdehnen. Die anämischen Kapillarbezirke bleiben zum Teil lange bestehen und können oft den eigentlichen Krampf überdauern. Daraus zog *Scholz* den Schluß, daß aus dem Durchblutungszustand der pialen Gefäße nicht ohne weiteres auf die Zirkulation im Innern des Gehirns geschlossen werden könne. Dadurch ließen sich auch die unterschiedlichen Befunde, die bisher am freigelegten Gehirn gemacht wurden, erklären. Die scharf begrenzten anämischen Herde zeigten jeweils deutliche Gefäßabhängigkeit und eine auffallende Kongruenz mit den bekannten Erbleichungsherden mit Bevorzugung der Windungstäler, sowie eine pseudolaminäre Anordnung. Nicht jede kapilläre Anämie ließ sich durch Angiospasmen der vorgeschalteten Arterie erklären. Zum Teil waren die größeren Gefäße in sonst blutleeren Gebieten noch gefüllt. Solche Befunde, wie auch die pseudolaminären Ausfälle sprechen für ein aktives Mitwirken der Kapillaren. Es konnte auch gezeigt werden, daß Spasmen so lange anhalten können, daß ein Untergang der Ganglienzellen gut verständlich war. Mit diesen Färbemethoden und mit den Versuchen von *Scholz* konnten die intrazerebralen Angiospasmen und Ischämien sichtbar gemacht werden.

Weitere Befunde im Epileptikergehirn wurden durch *Minkowski* und durch *von Braunmühl* beschrieben, so vor allem Degenerationen in der unteren Olive und im Nucleus dentatus. Ob diese Veränderungen auch nur auf eine Durchblutungsstörung zurückgehen, ist noch umstritten. Sie finden sich auch bei toxisch-degenerativen Prozessen, so z. B. beim Typhus. Es kann hier vielleicht noch ein Systemfaktor vorliegen, wie *Vogt* vermutet, der in der physikalisch-chemischen Besonderheit gewisser funktionell zusammengehöriger Zellgruppen liegt.

Neubürger hat verschiedene Beobachtungen von angiospastisch be-

dingten Encephalomalacien veröffentlicht, die durch Schädeltraumen ausgelöst werden. Unter seinen Beobachtungen ist ein Befund verzeichnet, der sich mit der eigenen Beobachtung vergleichen läßt, allerdings ohne die Komplikation mit einer Epilepsie:

Ein 18jähriger Mann, ein leidenschaftlicher Fußballspieler, stets gesund, übt vor allem die Funktion des „Kopfspielers“ aus, in den letzten Wochen ab und zu Erbrechen bei sonstigem Wohlbefinden. Nach einem Wettspiel fühlt er sich schlecht, erbrach heftig. Ein Unfall beim Spiel war nicht vorausgegangen. Tags darauf Erbrechen, Schlafsucht, Meningismus. Tod am folgenden Tag.

Die Sektion ergab als Hauptbefund ein frisches, flächenhaftes subdurales Hämatom über der rechten Großhirnhälfte. Mikroskopische Untersuchung des Gehirns: Mächtige Hyperämie, hie und da Blutaustritte in die weiche Hirnhaut. Auch an vielen Stellen in Rinde und Mark auffallend weite Gefäße mit vereinzelt Diapedesisblutungen. Daneben Bezirke mit engen nicht auffälligen Gefäßen. Hie und da typisch gefäßabhängige, keilförmige, frische Nekroseherde in der Rinde.

Neubürger führt diese Nekroseherde auf Gefäßspasmen zurück, wobei er bemerkt, es sei anzunehmen, daß die immer wiederholten traumatischen Insulte beim Fußballspiel eine geänderte Reizbarkeit des Gefäßsystems geschaffen hat. Solche gehäuften Schädeltraumen finden wir auch beim Epileptiker.

Was kann bei der Pat. in der eigenen Beobachtung der Grund für die starke Kreislaufstörung gewesen sein? Der Anamnese ist zu entnehmen, daß etwa ein halbes Jahr vor dem Tode ziemlich plötzlich eine sich rasch verschlimmernde Demenz eingesetzt hat. Es erscheint naheliegend zu vermuten, daß die großen Erweichungsherde in dieser Zeit entstanden sind. Es ist schwierig vom histopathologischen Standpunkt aus, d. h. auf Grund der mikroskopischen Präparate etwas Genaueres über das Alter der Erweichungsherde auszusagen. Die älteren Herde, die sich schon im 3. Stadium, das heißt im Stadium der zystischen Umwandlung befinden, lassen sich als etwa ein halbes Jahr alt schätzen. Die jüngeren Herde, die sich noch im Stadium der Resorption befinden, müssen als mehrere Tage, teilweise auch als wochenalt bezeichnet werden. Die Frau, die im Verlauf von 50 Jahren viele epileptische Anfälle durchgemacht hatte, ohne daß dadurch wesentliche anatomische Schädigungen aufgetreten wären, zeigt eine plötzlich einsetzende Demenz bei schubweise verlaufenden massiven Nekroseherden. Es scheint, daß hier plötzlich ein neuer, teilweise unbekannter Faktor eingewirkt habe.

Unter den exogenen Faktoren, die möglicherweise solche Nekrosen verursacht haben könnten, sind auch therapeutische Maßnahmen zu er-

wähnen. Etwa zwei Monate bevor sich bei der Frau die zunehmende Demenz eingestellt hatte, wurde der Pat. ein Hydantoinpräparat verabreicht. Sie erhielt die übliche Dosis von 3 mal 1 Tablette Hydantal „Sandoz“ p. d. Im Anschluß an diese Behandlung wurden die Anfälle seltener, so daß man 1 1/2 Monate später nur mehr die halbe Dosis verabreichen mußte. Bald darauf kam es zu den ersten Zeichen einer beginnenden Demenz. Zwei schwere epileptische Anfälle, die in diesem Zeitpunkt auftraten, führten zu einer wesentlichen Verschlechterung des Zustandes, so daß dauernde Spitalpflege notwendig wurde. Es ist anzunehmen, daß damals die größeren Nekrosen entstanden. In der psychiatrischen Klinik wurden während 3 1/2 Monaten täglich 3 mal 1 Tablette Antisacer comp. verabreicht. Im ganzen erhielt die Pat. zirka 48 g Hydantoin in einem halben Jahr.

Über den Wirkungsmechanismus des Hydantoins liegen noch relativ wenig Berichte vor. In der zusammenfassenden Arbeit von *Boller* werden im Tierversuch eine Blutdrucksenkung, eine Frequenzerhöhung und Vertiefung der Atmung bei Erschlaffung der glatten Muskulatur beschrieben. Die krampfhemmende Wirkung des Hydantoins ist von der des Luminals verschieden. Das Hydantoin scheint bei experimentellen Krämpfen unwirksam zu sein im Gegensatz zum Luminal. Dem Hydantoin kommt eine auffallende spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur zu. Als Nebenwirkungen wurden beschrieben: Magen-Darmstörungen, Leberschädigungen mit Ikterus, Albuminurien, Störungen der Blutbildung mit Anämien, Zahnfleischblutungen, Exantheme, Tremor, Schwindel, Ataxie, Erregungszustände mit Verwirrtheit, Halluzinationen, motorische Unruhe, Myoklonien.

Blair berichtet in seinen Untersuchungen über die Hydantoinmedikation, daß bei seinen Pat. die Anfälle in der Regel seltener, dafür aber heftiger geworden seien. Einmal hat ein solch schwerer Anfall zu einer Oberschenkelfraktur geführt, ein anderes Mal trat eine zerebrale Hämorrhagie mit Hemiplegie auf.

Bekannt ist die besondere Überempfindlichkeit des Epileptikers gegenüber bestimmten Medikamenten. Schon bei kleinen Dosen treten bei ihnen Krämpfe auf. So berichtet *Braun* von einem Kinde, das aus einer Epileptikerfamilie stammte, selber aber noch keine Anfälle zeigte. Auf geringe Jodmengen von nur 0,003 g wöchentlich reagierte das Kind regelmäßig mit Anfällen. Es fiel auf der Straße hin und war kurze Zeit bewußtlos. Nach Absetzen dieses Stoffes verschwanden die Anfälle. In der Schweizerischen Anstalt für Epileptische wird das jodierte Kochsalz wegen der krampfauslösenden Wirkung des Jodes gemieden.

In unserer Beobachtung sind die Anfälle, wie in den von *Blair* mitgeteilten Fällen, nach Einsetzen der Hydantointherapie zwar seltener aber

um so heftiger geworden. Diesen kräftigen Reaktionen scheint der schon geschwächte Hirnkreislauf nicht mehr gewachsen gewesen zu sein.

Im höheren Alter bei Hypertonie und Arteriosklerose sind zerebrale Zirkulationsstörungen nicht selten. Oft handelt es sich nur um ein erschwertes Anpassungsvermögen der Gehirngefäße an die veränderten Kreislaufverhältnisse. Es ist wahrscheinlich, daß der feine Regulationsmechanismus der Hirngefäße durch die vielen epileptischen Anfälle und mehr oder weniger schweren Schädeltraumen, die während 50 Jahren auf das Zentralnervensystem eingewirkt haben, schwer geschädigt worden war. Dadurch können an sich geringe zusätzliche Belastungen des Kreislaufes leichter deletäre Folgen nach sich ziehen.

Eine derartige Mehrbeanspruchung kann auf einer primären Herzschädigung beruhen. *Brack* hat 387 Sektionsbefunde von Encephalomalacien ausgewertet und hat jeweils den Befund am Herzen genau besprochen. Dabei ergab sich, daß in 94% dieser Fälle eine chronische Herzerkrankung vorlag, vor allem eine Koronar- und eine Aortensklerose, oder eine Herzhypertrophie, zum Teil eine Myodegeneratio cordis. Dieser Autor glaubt nun alle Encephalomalacien, die nicht durch einen vollständigen Gefäßverschluß entstanden sind, durch kardiogene Zirkulationsstörungen erklären zu können. Er vermutet, daß die Blutdruckerhöhung besonders verhängnisvoll sich auswirken, und daß Nekrosen durch eine örtliche Hyperämie zustande kämen.

Die Pat. in der eigenen Beobachtung zeigte seit einigen Jahren kardiale Symptome, so eine Dyspnoe und auch Ödeme. Eine intensive Herztherapie wurde aber nie notwendig. Ein auskultatorischer oder perkussorischer Herzbefund wurde nie erhoben. Der Blutdruck war leicht erhöht und betrug 160/80. Bei der Sektion zeigte das Herz eine braune Atrophie des Muskels und eine leichte Hypertrophie der linken Kammerwand, also ganz geringfügige, in bezug auf das Alter der Pat. nicht wesentliche Veränderungen. Es sei hier auch noch auf die leichte Hyalinose der intrazerebralen Gefäße hingewiesen. Auch diese bedeutet nichts Besonderes bezogen auf das Lebensalter der Pat. In der Genese der Massenblutung eher als bei der weißen Erweichung kommt ihr eine Bedeutung zu.

Wir nehmen hier an, daß das Gehirn auf irgendwelche Reize mit epileptischen Krämpfen, d. h. mit Gefäßspasmen reagiert hat. Das feine Regulationssystem, das eine optimale zerebrale Durchblutung gewährleistet, ist geschädigt worden möglicherweise durch die vielen Hunderte von epileptischen Anfällen, von denen jeder einzelne eine schwere Belastung für den Hirnkreislauf bedeutet. Auch der physiologische Alterungsprozeß scheint hier eingewirkt zu haben. Die beginnende Hypertonie, eine gewisse Herzinsuffizienz, daneben eine leichte Hyalinose der kleinen Gehirngefäße

tragen nicht dazu bei, Kreislaufregulationen zu erleichtern. Dabei vermuten wir, daß die Hydantointherapie der auslösende Faktor war beim Versagen der zerebralen Zirkulation. Es scheinen hier mehrere Faktoren ineinander gespielt zu haben. Interessant erscheint uns vor allem die Tatsache der Entwicklung großer Encephalomalacien bei der Epilepsie, eine derart schwere Zirkulationsstörung, wie sie sonst bei dieser Krankheit nicht bekannt ist. Es ist wohl möglich, daß diese größeren Encephalomalacien dadurch entstanden sind, daß der Gefäßkrampf besonders lange angehalten hat und sich vielleicht hauptsächlich auch an den größeren Gefäßästen ausgewirkt hat.

Um über Art und Häufigkeit von Erweichungsherden im Gehirn von Epileptikern ein Bild zu erhalten, haben wir 25 Fälle herausgegriffen, die größtenteils in der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel gepflegt wurden, und die in den Jahren 1930 bis 1944 im Pathologisch-anatomischen Institut Basel obduziert wurden. Es handelt sich dabei nicht nur um Beobachtung von genuiner Epilepsie, sondern auch symptomatische Formen verschiedener Genese wurden mitverwertet. Die anatomischen Veränderungen im Gehirn stellen ja nur ein Charakteristikum des epileptischen Krampfanfalles dar und sind nicht beweisend für genuine Epilepsie. Es handelt sich bei der willkürlich getroffenen Auswahl um Pat. beiderlei Geschlechtes im Alter von 17 bis 80 Jahren, die mindestens zwei Jahre, die meisten aber mehrere Jahrzehnte an Anfällen gelitten haben. Unter diesen 25 Beobachtungen konnten neunmal Zeichen einer makroskopischen Zirkulationsstörung im Gehirn autoptisch festgestellt werden.

Beobachtung 1. Z. E. 80 Jahre alte Frau mit epileptischen Anfällen seit zirka 30 Jahren, d. h. seit der Menopause.

Klinischer Befund: Dementia arterioscl.-senilis, Herzinsuffizienz, mäßige Hypertonie, terminale Bronchopneumonie.

Pathologisch-anatomischer Befund: (SN 933/37). Gehirn: Kleinerer schon älterer Erweichungsherd im rechten Thalamus opticus. Herz und Gefäße: Zeichen abgelaufener Endokarditis der Mitralklappe, schwere teils polypöse teils ulzeröse arteriosklerotische Veränderungen der Aorta mit thrombotischen Auflagerungen. Basale Hirngefäße mäßig sklerosiert. Arteriosklerotische Narben der Nieren.

Klinische Epikrise: Der kleine weiße Erweichungsherd ist auf eine Embolie zurückzuführen. Als Ausgangspunkt kommt die alte Endokarditis in Frage oder die thrombotischen Auflagerungen der schwer artheromatösen Aorta.

Beobachtung 2. Sch. E., 68 Jahre alte Frau mit Anfällen seit 46 Jahren.

Klinischer Befund: Genuine Epilepsie, Dementia arterioscl.-senilis, Apoplexie, terminale Aspirationspneumonie.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 396/32). Gehirn: Totale Erweichung des ganzen rechten Centrum semi-ovale, bestehend aus frischen und älteren Erweichungsherden. Erweichung der vorderen Teile der Stammganglien. Auf der rechten Seite greift die Erweichung über auf die Capsula externa. Herz und Gefäße: Linksseitige Herzhypertrophie, schwerste Sklerose der basalen Hirngefäße mit

fast vollkommenem Verschuß des Lumens und mit thrombotischen Auflagerungen. Schwere Koronarsklerose. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Schwerste diffuse Arteriosklerose der Nieren.

Epikrise: Die ausgedehnte Erweichung im Marklager ist hier auf die sehr schwere Sklerose des basalen Hirngefäßes zurückzuführen. Bei der schweren Arteriosklerose der Nieren und der linksseitigen Herzhypertrophie ließe sich auch an eine apoplektische Blutung denken.

Beobachtung 3. Sch. R., 43 Jahre alte Frau. Im 2. Lebensjahr schweres Schädeltrauma, erste Anfälle 10 Jahre später, im 26. Lebensjahr Trepanation: Man fand eine durchgehende breite Narbe von der Galea bis zur Dura, die auch mit dem Gehirn verwachsen war. Entleerung einer hühnereigroßen serösen Zyste im linken Stirnhirn und Drainage nach dem linken Ventrikel. Operation blieb ohne Einfluß auf die Anfälle.

Klinischer Befund: Imbezillität, traumatische Epilepsie, terminale Bronchopneumonie.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 250/37). Gehirn: Im linken Frontalbein findet sich ein über fünf frankenstückgroßer Defekt. Die Dura ist dort gelb verfärbt, verdickt und zeigt dort vermehrte Gefäßzeichnung. Es findet sich dort eine große traumatische Erweichungszyste mit fast vollständiger Verflüssigung des Marklagers. Nur die Rinde ist erhalten und zeigt einen deutlichen Etat vermoulu.

Mikroskopische Untersuchung: Größerer Erweichungs- und Narbenherd mit Blutungen und Gefäßneubildungen und starken Organisationsstörungen. Rinde verschmälert. Ganglienzellen auf große Strecken hin verkalkt. Verkalkung ausgesprochen in einzelnen Kernen, in Kerngruppen oder in Zellausläufern. Auch die Gefäße lassen in ihren Wandungen Kalk erkennen. Allgemeine Stauung mit feinen Stauungsblutungen. Lichtungsherde in der Rinde und Zellausfälle im Nucleus dentatus. Leichte doppelseitige Ammonshornsklerose. Gefäße: Keine bedeutenden arteriosklerotischen Veränderungen.

Epikrise: Die Zyste im linken Frontallappen ist traumatischen Ursprungs. Die ausgedehnte Narbenbildung über dem Herd, wie sie der Operationsbericht schon 17 Jahre vor dem Tod erwähnt, bestätigt die traumatische Genese.

Beobachtung 4. Sch. A., 54 Jahre alte Frau, mit 16 Jahren Schädeltrauma, mit 25 Jahren erster epileptischer Anfall, mit 37 Jahren zweites Schädeltrauma mit Commotio cerebri und Schädelfraktur.

Klinischer Befund: Traumatische (?) Epilepsie, Mitralinsuffizienz. Herztod im epileptischen Anfall.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 360/30). Gehirn: Große braune oberflächlich erkennbare Zyste im Bereich des linken Schläfenlappens und der Basis des linken Stirnhirns. Leichte bräunliche Verfärbung der Dura in der mittleren Schädelgrube, besonders bei der linken Felsenbeinpyramide. Die Bruchlinie ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Herz und Gefäße: Alte organisierte Endokarditis verrucosa der Mitrals. Keine Arteriosklerose.

Epikrise: Die große braune Zyste ist auf ein Trauma zurückzuführen. Außer der Anamnese weist die braune Verfärbung der Zystenwand und die der Dura mater auf ein Trauma hin. Eine Embolie, die von der Endokarditis der Mitralklappe ausgegangen wäre, scheint möglich, ist jedoch eher unwahrscheinlich.

Beobachtung 5. G. K., 69 Jahre alter Mann mit Anfällen seit dem 21. Lebensjahr, in den letzten Jahren keine Anfälle mehr.

Klinischer Befund: Genuine (?) Epilepsie, Alcoholismus chronicus, Carcinoma pylori.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 519/31). Gehirn: Kleiner weißer Erweichungsherd im rechten Okzipitallappen. Die Ränder sind etwas gelb verfärbt.

Gefäße: Mäßige Sklerose der basalen Hirngefäße, leichte Sklerose der Aorta. Alte kleine Infarktnarbe der Niere.

Epikrise: Die Natur dieses kleinen weißen Erweichungsherdes ist nicht mehr eindeutig feststellbar. Die basalen Hirngefäße sind nur leicht sklerotisch. Die Infarktnarbe der linken Niere ist wohl embolisch bedingt. Es ist anzunehmen, daß ein Herd im Körper bestanden hat — Thrombophlebitis? Wandständige Thrombose in Herz oder Aorta? — der zur Bildung von Embolie geführt hat.

Beobachtung 6. H. E., 77 Jahre alter Mann, mit 10 Jahren Sturz von einem Neubau aus der Höhe des zweiten Stockwerkes, mit 37 Jahren die ersten Anfälle. In den letzten Lebensjahren keine Anfälle mehr. Blutdruck: 160/80.

Klinischer Befund: Traumatische (?) Epilepsie, zyklische Psychopathie, Alcoholismus chronicus incipiens, Cor bovinum.

Pathologisch-anatomischer Befund: (SN 634/42). Gehirn: Ältere erbsengroße Zyste mit bräunlich gefärbter Wand im rechten Thalamus opticus. Ähnliche ältere Erweichungen im linken Kleinhirn. Herz und Gefäße: Cor bovinum; starke Sklerose der basalen Hirngefäße. Residuen einer alten Endokarditis der Mitralklappe und der Aortenklappe. Atherosklerose der Aorta. Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren.

Epikrise: Der Sektionsbefund erlaubt verschiedene Deutungen. Die schwere Sklerose der basalen Hirngefäße könnte zu einer Ernährungsstörung geführt haben. Die alte Endokarditis der Klappen im linken Herzen ließe sich als Ausgangspunkt für eine Embolie auffassen. Die Hypertonie mit den nephrosklerotischen Veränderungen macht auch eine apoplektische Blutung wahrscheinlich, das um so mehr als die bräunliche Verfärbung der Wand der beiden Zysten hervorgehoben wird.

Beobachtung 7. R. J., 41 Jahre alter Mann mit epileptischen Anfällen seit drei Jahren. Blutdruck: über 200 mm Hg.

Klinischer Befund: Hypertonie, Schrumpfnieren, epileptische Anfälle, beginnende organische Demenz.

Pathologisch-anatomischer Befund (453/30). Gehirn: Alte, nahezu walnußgroße braune apoplektische Zyste des linken Okzipitallappens in der Gegend der Sehrinde. Walnußgroße, etwas braun pigmentierte Erweichungszyste im rechten Centrum semiovale, übergreifend auf die Kuppe der Zentralwindung. Ganz frische, aus mehreren Zentren bestehende Erweichungsherde im linken Centrum semiovale neben älteren kirschgroßen Herden in der Gegend der Zentralwindung. Multiple kleine Erweichungsherde von rötlichbrauner Farbe in den Stammganglien, besonders zahlreich im linken Putamen. Herz und Gefäße: Basale Hirngefäße stark sklerotisch. Leichte Atherosklerose der Aorta. Linksseitige hypertensive Herzhypertrophie bei hochgradiger Arteriolosklerose der Nieren.

Epikrise: Hier liegt eine schwere nephrogene Hypertonie vor. Die epileptischen Anfälle sind erst drei Jahre vor dem Tode aufgetreten. Sie wurden daher als die Folge der zerebralen Zirkulationsstörungen angesehen. Die Herde selbst sind größtenteils Residuen von apoplektischen Blutungen. Daneben finden sich auch weiße Erweichungsherde als Ausdruck der mangelhaften Blutzufuhr durch die stark sklerotischen Gefäße der Hirnbasis.

Beobachtung 8. Sch. E., 29 Jahre alter Mann. 1918 hatte er eine Grippe-Enzephalitis, war angeblich eine Woche lang bewußtlos, mit schlaffen Lähmungen und Zuckungen der rechten Körperhälfte, anschließend Charakterveränderungen. Erster epileptischer Anfall mit $9\frac{1}{2}$ Jahren.

Klinischer Befund: Symptomatische Epilepsie nach Grippe-Enzephalitis. Tod im Status epilepticus.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 651/40). Gehirn: Alte weiße Erweichung mit Zystenbildung im linken Okzipitalmark. Umschriebene Erweichung

des Cornu posterior. Das Ependym erscheint granuliert. Mikroskopische Untersuchung: Okzipitallappen links: Frische entzündliche Reaktionen oder stärkere glöse Reaktionen liegen nicht vor. An einer zweiten Stelle findet man subependymale Granulationen und Knötchenbildungen. Es handelt sich hier um einen älteren Prozeß ohne frische Gliawucherung. Zwei kleine plaques jaunes an der Unterseite des linken Frontal- und Temporallappens.

Epikrise: Diese seltene und eigenartige Beobachtung ist schwierig zu deuten. Eine Epilepsie als Folge einer Grippe-Enzephalitis scheint sehr ungewöhnlich. Die große Zystenbildung ist wohl als entzündlich bedingt aufzufassen. Die Ependymitis granularis weist darauf hin. Eine traumatische Genese scheint wenig wahrscheinlich, da eine wesentliche Hämosiderinablagerung nicht vorlag. Die plaques jaunes sind charakteristische Residuen von Schädelverletzungen bei Epileptikern.

Beobachtung 9. Sch. R., 62 Jahre alter Mann, mit 25 Jahren erster epileptischer Anfall.

Klinischer Befund: Genuine Epilepsie, Alcoholismus chronicus, Arteriosclerosis cerebri, Hypertonie BD: 250, multiple apoplektische Insulte.

Pathologisch-anatomischer Befund (SN 1063/36). Gehirn: Gut walnußgroße frische Erweichung im Mark des rechten Okzipitallappens mit starker Verflüssigung des umliegenden Hirngewebes. Auf der gleichen Seite zeigt auch das Kleinhirn eine frische Erweichung, die bis an den Nucleus dentatus hinreicht. Multiple stecknadelkopf- bis reiskorngroße braune Erweichungen in den Putamina. Um die Zysten herum ist überall vermehrt braunes Pigment abgelagert. Kleine Erweichungs-herde auch in den Stammganglien und im Thalamus opticus. Herd und Gefäße: Starke Sklerose der basalen Hirngefäße und der Koronargefäße. Starke allgemeine Arteriosklerose. Leichte Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren.

Epikrise: Hier handelt es sich wieder um eine schwere Hypertonie, wobei die meisten Herde auf apoplektische Insulte zurückzuführen sind.

Der Zusammenstellung kann man entnehmen, daß verschiedene Zirkulationsstörungen und ihre Endzustände im Gehirn von älteren Epileptikern recht häufig gefunden werden. In den neun Vergleichsfällen war durch die Autopsie jeder Erweichungsherd und jede Zyste als Folge einer Zirkulationsstörung aufzufassen. Es lagen die Zeichen einer Hypertonie vor mit Herz- und mit Nierenveränderungen. Der Reichtum an Hämosiderinpigment in der Zystenwand war als Anzeichen einer Blutung aufzufassen. Schwere Arterienerkrankungen und Quellen für Embolien waren vorhanden, daneben auch eindeutige Narben des Gehirns und seiner Hüllen infolge alter Schädeltraumen.

In der eigenen Beobachtung fehlt bei der 70jährigen Frau ein derartiger Befund. Arteriosklerotische Gefäßerkrankungen waren nicht vorhanden. Die mikroskopischen Befunde am Herzmuskel und den Nieren ergaben nichts Pathologisches. Die Erweichungsherde waren was Größe, Form, Farbe und Lokalisation anbelangt so beschaffen, daß eine länger-dauernde Blutsperrung in diesem Gebiet angenommen werden konnte.

Spatz, der vom Standpunkt der pathologischen Histologie aus die Kreislaufstörungen des Gehirns bearbeitet hat, zeigt bei den wichtigsten Zirkulationsstörungen, der Massenblutung und der Erweichung, daß verschiedene

Stadien unterschieden und abgegrenzt werden können. Für beide Prozesse unterscheidet er je nach ihrer Ausdehnung kleine, mittelgroße und große Blutungen resp. Erweichungen. Andererseits differenziert er je nach den zeitlichen Verhältnissen drei Stadien, das 1. Stadium der Blutung resp. der Erweichung, das 2. Stadium der Resorption und das dritte Stadium der glösen Narbe oder Zyste. Wichtig ist, daß die scharfe Trennung zwischen Massenblutung und Erweichung in allen Stadien gut durchzuführen ist. Bei der Apoplexie bahnt sich das Blut durch Zerstörung und Verdrängung seinen Weg im nervösen Parenchym. So entstehen Herde, die unabhängig sind vom arteriellen Versorgungsgebiet. Auf der anderen Seite stehen die Erweichungen, die immer ein gefäßabhängiges Gebiet betreffen. Kompliziert wird die Unterscheidung bei den sogenannten roten Erweichungen. In einem kleinen Bruchteil der Erweichungen kommt es, besonders in der grauen, gefäßreichen Substanz, zu Diapedesisblutungen und dadurch zur blutigen Durchtränkung des erweichten Gebietes. Auch die rote Erweichung ist streng an das Versorgungsgebiet eines Gefäßes gebunden und zu trennen von den Massenblutungen. Trifft der Gefäßverschluß eine größere Arterie, so entstehen mittelgroße und große Herde meist mit charakteristischer dreieckiger Form. Die Spitze des Erweichungsherdes ist gegen das obliterierte Gefäß gerichtet, die Basis gegen die Gehirnoberfläche zu. In Analogie zu den bekannten Niereninfarkten nennt man sie auch Infarkte oder infarktartige Erweichungen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in allen neun Vergleichsfällen die Zirkulationsstörungen sich auf Krankheitszustände zurückführen lassen, die unabhängig sind von einer Epilepsie. In keinem Fall war anzunehmen, daß der epileptische Anfall mit der Zirkulationsstörung direkt zusammenhängt. In unseren Vergleichsfällen sind relativ häufig schwere Formen einer alten, gegen alle Medikamente refraktären Epilepsie eingerechnet, bei welchen nicht selten auch schwere Schädeltraumen zu Gehirnschädigung geführt haben. Es wurden auch Beziehungen von der Apoplexie zum epileptischen Anfall beschrieben. Nach *Krapf* ist es möglich, daß der epileptische Anfall ein Symptom einer apoplektischen Blutung darstelle, oder daß der epileptische Anfall eine Apoplexie zur Folge habe. Letzteres dürfte häufiger sein. Solche Zusammenhänge lassen sich jeweils später kaum mehr beweisen.

Die Spielmeyer'sche Theorie hat fast einstimmige Anerkennung gefunden. Freilich gibt es auch heute noch namhafte Kenner der pathologischen Anatomie der Epilepsie, die vor einer „Übertreibung und Verselbständigung“ des vasalen Faktors warnen. Besonders *Minkowski* hat auf die Unsicherheiten und Schwierigkeiten dieser Theorie hingewiesen. Er macht darauf aufmerksam, daß die Zirkulationsstörungen bei der Epilepsie

der Dementia senilis, der Kohlenoxydintoxikation und der Enzephalitis epidemica — um nur wenige Krankheiten zu nennen, bei welchen eine Ammonshornsklerose gefunden wird — zu verschieden sein in Art und Intensität, als daß man diese allein dafür verantwortlich machen könnte. Er glaubt, daß die Mehrzahl aller Veränderungen im Epileptikergehirn nicht nur eine Summation und Weiterentwicklung der akuten zirkulatorisch entstandenen Nekrosen sei, sondern daß noch weitere Faktoren zur Erklärung herangezogen werden müssen. *Minkowski* weist auf die Plexusveränderungen hin, die häufig bei Epilepsie gefunden werden. Er beschreibt eine mangelhafte Differenzierung, Degeneration und Desquamation des Ependyms, eine Verklebung der Zotten, wie sie auch bei anderen Krankheiten, gelegentlich sogar bei Gesunden gefunden werden. Als erster wies er auf die Degeneration der Ganglienzellen in der unteren Olive hin. Die Nekrosen entsprechen weniger einem bestimmten Gefäßverlauf, sondern befallen phylogenetisch gleichalte Bezirke.

Die Faktoren, die außer dem vasalen hier mitwirken können, dürften vor allem primäre Dysplasien und früherworbene Schäden sein. Die Plexusveränderungen und viele Degenerationsstigmata sprechen für einen „Anlagefaktor“. Außerdem nimmt *Minkowski* eine „chronische epileptogene Noxe“ an, die auch unabhängig von Anfällen an besonders vulnerablen Hirnteilen, dem Ammonshorn, den Purkinjezellen, dem Nucleus dentatus, der unteren Olive usw. angreifen könne. Wie man sich diese epileptogene Noxe vorzustellen hat, ist unbekannt. Gewisse körpereigene humorale Substanzen, wie sie bei Epileptikern beschrieben wurden, geben uns vielleicht einen Anhaltspunkt. *Marx* und *Weber* fanden im Blut von Epileptikern während der präparoxysmalen Phase einen blutdrucksteigernden Stoff. *Lange* und *Felix* beschrieben den sogenannten „vierten Stoff“ oder „Arteriolenstoff“, der im Blut und im Urin jedes gesunden Menschen nachgewiesen werden kann. Im Tierversuch bewirkt diese Substanz, die aus gefäßreichen Organen extrahiert werden kann, eine kräftige Vasodilatation besonders im Splanchnikusgebiet, in der Lunge und im Gehirn, zudem bewirkt sie eine starke Blutdrucksenkung. Bei Hypertonikern und bei Epileptikern vor dem Anfall fehlt dieser Arteriolenstoff im Blut, er soll vermehrt im Urin ausgeschieden werden. *Stauder* führte dieses Präparat in die Therapie der Epilepsie ein und bezeichnete es als eines der wirksamsten krampfhemmenden Mittel.

Beide Stoffe scheinen direkt an den Blutgefäßen anzugreifen. Der eine führt zur Vasokonstriktion, der andere zur Vasodilatation, bei seinem Fehlen im Blut bedingt er einen Gefäßspasmus.

Was nun die Gefäßspasmen anbetrifft, scheinen ihnen bei der Entstehung der histopathologischen Veränderungen im Epileptikergehirn eine

Hauptrolle zuzukommen. Die Genese des epileptischen Anfalles ist damit noch keineswegs geklärt. Es sind sehr heftige zerebrale Gefäßspasmen bekannt, z. B. bei der Migräne, die keine Anfälle auslösen. Interessant ist die Tatsache, daß Migräneanfälle bei Blutsverwandten von Epileptikern oder in der Vorgeschichte dieser Epileptiker oft beobachtet werden. Bei etwa 20% aller Epileptiker sind aber weder Veränderungen des Ammonshornes noch des Kleinhirns vorhanden trotz langjähriger Epilepsie. Ob hier die Zirkulationsstörungen weniger intensiv sind, oder ob ein kollateraler Ausgleich dabei möglich wird, bleibt eine offene Frage.

Unsere Beobachtung zeigt neben einer charakteristischen Ammonshornsklerose und einer geringen Kleinhirnläppchensklerose die im Sektionsbericht beschriebenen keilförmigen Erweichungsherde in beiden Hemisphären. Diese Infarkte müssen durch Zirkulationsstörungen bedingt sein, die größere intrazerebrale Zweige betroffen haben. Da die Quellen für derartige Erweichungen, wie Embolien und Thrombosen auszuschließen sind, und die basalen Hirngefäße sehr zart erschienen, gelingt es nicht auf Grund eines morphologischen Befundes solche schwere Kreislaufstörungen zu erklären.

Früher glaubte man die Entstehung einer Encephalomalacie sehr einfach durch organischen Verschluß einer Endarterie erklären zu können. Es ist jedoch gezeigt worden, daß die intrazerebralen Gefäße weder anatomische noch funktionelle Endarterien darstellen. Neuere Arbeiten über die Arteriosclerosis cerebri und die Encephalomalacien von *Ley* und auch von *Neubürger* haben ergeben, daß das Problem der Entstehung von zerebralen Erweichungsherden noch ungelöst ist. *Ley* hat in einer ausführlichen Studie über die Encephalomalacie Untersuchungen an 63 Greisengehirnen angestellt. Dabei stellte er fest, daß in nur 19 Fällen oder 30% der Erweichungsherde ein vollständiger Verschluß der zuführenden Arterie vorlag. In etwas weniger als der Hälfte dieser Fälle handelte es sich um eine Embolie. In 14 Fällen oder 22% bestand eine subtotale Obliteration, es bestand eine makroskopisch gerade noch sichtbare Kommunikation, und in 30 Beobachtungen oder in 48% der Fälle fand sich eine unvollständige oder gar keine Einengung des Lumens. Übereinstimmend mit anderen Forschern stellte er fest, daß keine Parallele besteht zwischen der Intensität der organischen Gefäßveränderungen und der Lokalisation der Erweichung. Nicht selten läßt sich auch ein vollständiger Gefäßverschluß beobachten ohne eine Ernährungsstörung des entsprechenden, dem Gefäß zugehörigen Gebietes. Es ist die Encephalomalacie aus dem Zusammenwirken von organischen Gefäßveränderungen und funktionellen Kreislaufstörungen zu erklären, wobei bald der eine bald der andere Faktor überwiegen kann. Unter den funktionellen Kreislaufstörungen, die zu derartigen Hirnschäden

führen können, wurden verschiedene angeführt. Vielfach wird ein Darniederliegen des gesamten Kreislaufes angenommen, wobei vor allem die sklerotischen Hirngefäße nicht mehr in der Lage seien, wie *Lhermitte* vermutet, sich den wechselnden Ansprüchen anzupassen. Vielfach wurden Angiospasmen verantwortlich gemacht für die unzureichende Ernährung des Gewebes.

In der eigenen Beobachtung war durch die makroskopische und die mikroskopische Untersuchung der organische Faktor praktisch als ganz unbedeutend einzusetzen, und es scheint nur gerade die funktionelle Komponente ganz im Vordergrund zu stehen. Um diese funktionelle Störung erklären zu können, kann zunächst die Epilepsie, d. h. eine Krankheit, die bekanntermaßen mit angiospastischen Krisen einhergeht, angeschuldigt werden. Das scheint jedoch nicht zu genügen, sonst müßten wir derartige massive Zirkulationsstörungen viel häufiger sehen. In den größeren zusammenfassenden Arbeiten über die pathologische Anatomie der Epilepsie sind encephalomalacische Herde mit keinem Wort erwähnt. Auch in der übrigen uns zugänglichen Literatur war keine Beobachtung zu finden, welche mit der unsrigen sich vergleichen ließe. Zwischen den für Epilepsie charakteristischen Erbleichungsherden und den großen Erweichungen scheint jedoch nur ein quantitativer Unterschied zu bestehen. Besteht eine Ernährungsstörung nur kurze Zeit, so gehen nur die empfindlichen Ganglienzellen zugrunde, und die Glia zeigt eine reparatorische Proliferation, es besteht dann eine unvollständige Nekrose oder Nekrobiose. Dauert die Anoxämie aber länger an, so sterben auch die resistenteren Gliazellen ab, und es entsteht eine vollständige Nekrose, die meist in Verflüssigung übergeht, in leichteren Fällen mit Erhaltenbleiben der Gefäße. Heute kann nicht mehr bestritten werden, daß ein Gefäßspasmus auch an morphologisch unveränderten Gefäßen so intensiv sein kann, daß er zur Erweichung führt. Bei Eklampsie und bei Migräne konnte dies nachgewiesen werden.

Zusammenfassung.

Bei einer 70 Jahre alten Frau bestehen seit 50 Jahren epileptische Anfälle. Ein halbes Jahr vor dem Tode tritt eine rasch zunehmende Demenz ein. Bei der Autopsie finden sich in beiden Hemisphären multiple, große, infarktartige, ausgesprochen gefäßabhängige Erweichungsherde in verschiedenen Entwicklungsstadien. Die basalen Hirngefäße sind zart. Für einen organischen Verschluß der zuführenden Arterien findet sich kein Anhaltspunkt. Es werden Gefäßspasmen verantwortlich gemacht für solche schweren Kreislaufstörungen. Unter 25 Sektionsbefunden von Epileptikern aus verschiedenen Lebensaltern, die zum Vergleich herangezogen

werden, finden sich neunmal Erweichungsherde und Zysten im Gehirn, die aber alle auf Thrombosen, Embolien, apoplektische und traumatische Blutungen zurückgeführt werden können. Eine chronische Schädigung durch die jahrzehntelang dauernde Epilepsie mit Anfällen und Traumen, eine beginnende Hypertonie und Herzinsuffizienz, eine mäßige Hyalinose der kleinen Hirngefäße und die Hydantoinbehandlung werden hier für diese Durchblutungsstörung verantwortlich gemacht.

Literaturverzeichnis.

Blair: zit. nach *Robinson, L.*: Conf. neur. 7, 156, 1946. — *Boller, W.*: Schweiz. med. Wschr. 73, 699, 1943. — *Brack, E.*: Arch. Psych. 104, 417, 1936. — *Braun, E.*: Ztschr. Kinderpsych. 1, 126, 1934/35. — *von Braunmühl, A.*: Ztschr. Neur. 161, 292, 1938. — *Foerster, O.*: Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 83, 347, 1925. — *Gruber, G. B. und Lanz, H. F.*: Arch. Psych. 61, 98, 1920. — *Jacobi, W.*: Ztschr. Neur. 102, 625, 1926. — *Krapf, E.*: Arch. Psych. 97, 323, 1932. — *Lange, F. und Felix, K.*: Münch. med. Wschr. 49, 2095, 1930. — *Ley, J.*: J. de neur. 32, 787 und 895, 1932. — *Lhermitte, J., Duval, P. und Vermes*: Rev. neur. 64, 117, 1935. — *Marx, H. und Weber, P.*: Nervenarzt 7, 183, 1934. — *Minkowski, M.*: Schweiz. Arch. Neur. 25, 179, 1929. Schweiz. Arch. Neur. 37, 273, 1936. — *Neubürger, K.*: Klin. Wschr. 1926, 1689. Ztschr. Neur. 105, 193, 1926. In Handbuch der Geisteskrankheiten von O. Bumke, Band XI, 570, 1930. Ztschr. Path. 46, 14, 1934. — *Penfield, W.*: zit. Zbl. Neur. 70, 379, 1934. — *Scholz, W.*: in Handbuch der Geisteskrankheiten von O. Bumke, Band XI, 716, 1930. Ztschr. Neur. 145, 471, 1933. Ztschr. Neur. 167, 424, 1939. — *Spatz, H.*: Ztschr. Neur. 167, 301, 1939. — *Spielmeyer, W.*: Ztschr. Neur. 99, 756, 1925. Ztschr. Neur. 109, 501, 1927. Ztschr. Neur. 148, 285, 1933. — *Stauder, H. K.*: Schweiz. Arch. Neur. 36, 164, 1935. — *Vogt, O.*: J. f. Psych. und Neur. 31, 245, 1925.

